

(19)



Octrooiencentrum
Nederland

(11) 1032272

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1032272

(51) Int.Cl.:
A61B5/027 (2006.01) **A61B5/053** (2006.01)

(22) Ingediend: 03.08.2006

(30) Voorrang:
15.09.2005 NL 1029969

(41) Ingeschreven:
16.03.2007 I.E. 2007/05

(47) Dagtekening:
16.05.2007

(45) Uitgegeven:
02.07.2007 I.E. 2007/07

(73) Octrooihouder(s):
Martil Instruments B.V. te Heiloo.

(72) Uitvinder(s):
Gheorghe Aurel Marie Pop te Schiedam.

(74) Gemachtigde:
Dr.Ir. H.W. Prins c.s. te 2502 EN Den Haag.

(54) **Werkwijze en inrichting voor het bepalen van het debiet in een bloedvat.**

(57) De uitvinding betreft een werkwijze en inrichting voor het bepalen van het debiet in een bloedvat omvattende het bepalen van de relatie tussen de afschuifsnelheid en de impedantie van stromend bloed, het in een doorsnede van het bloedvat meten van de impedantie in het bloed, het uit deze relatie en de gemeten impedantie bepalen van de afschuifsnelheid, het bepalen van de grootte van de doorsnede van het bloedvat, het kiezen van een theoretische relatieve stroomsnelheidsverdeling over de bloedvatdoorsnede, het aan de hand van de gemiddelde afschuifsnelheid en de relatieve stroomsnelheidsverdeling bepalen van de gemiddelde stroomsnelheid en het uit de bepaalde gemiddelde stroomsnelheid en de doorsnede bepalen van het debiet.

NL C 1032272

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Octrooiencentrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

WERKWIJZE EN INRICHTING VOOR HET BEPALEN VAN HET DEBIET IN EEN BLOEDVAT

5 De uitvinding betreft een werkwijze voor het bepalen van het debiet in een bloedvat.

Het is bekend om het debiet in een bloedvat te bepalen door middel van Doppler metingen in samenhang met echografie. Een andere bekende methode is een meting in het hart middels thermodilutie via een Swan-Ganz katheter.

De bekende methodes zijn of omslachtig en belastend voor de patiënt, of tamelijk onnauwkeurig. De uitvinding beoogt derhalve een werkwijze van de genoemde soort te verschaffen, waarmee een meting van het debiet in een bloedvat nauwkeurig en efficiënt te doen is.

Dit doel wordt bereikt met de werkwijze, zoals gekenmerkt in conclusie 1.

De in het bloedvat gemeten impedantie heeft een nauwkeurig bepaalbare relatie met de viscositeit van het bloed, die afhankelijk is van de momentane afschuifsnelheid. Bij een bepaalde stroomsnelheidsverdeling over de doorsnede van het bloedvat is de afschuifsnelheidsverdeling eveneens bepaald.

Wanneer op een bepaalde plek, bijvoorbeeld centraal in het bloedvat de gemiddelde afschuifsnelheid wordt bepaald door de impedantie te meten, kan aan de hand van het stromingspatroon bepaald worden wat de gemiddelde stroomsnelheid en derhalve het debiet in het bloedvat is, wanneer ook de doorsnede bekend is.

Bij een constante temperatuur wordt de viscositeit van bloed door een aantal factoren bepaald, waaronder de stroomsnelheid en meer in het bijzonder de afschuifsnelheid.

Dit zijn belangrijke factoren omdat bloed een niet-Newtoniaanse vloeistof is, hetgeen betekent dat de viscositeit ervan varieert met verschillende afschuifsnelheden. Bij lagere afschuifsnelheden neemt de bloedviscositeit scherp toe, omdat
5 de rode bloedcellen de neiging hebben om zich te groeperen ("rouleaux formatie"). Bij toenemende afschuifsnelheden valt de rouleaux formatie uit elkaar en hebben de rode bloedcellen de neiging om in de stromingsrichting achter elkaar te bewegen, waarbij de viscositeit afneemt en tenslotte vrijwel constant
10 wordt.

Naast de stromingsomstandigheden is bepalend voor de bloedviscositeit en dus voor de impedantie, de hematocrietwaarde. Bij hogere hematocrietwaarden neemt de neiging van de rode bloedcellen om zich te groeperen toe, omdat
15 er meer cellen aanwezig zijn en de afstand tussen deze afneemt. Bij toenemende hematocrietwaarden neemt de viscositeit dus toe. Bij een vaste afschuifsnelheid zal de hematocriet 90% van de bloedviscositeit bepalen. Een andere factor die van belang is, is de "lijm" tussen de rode bloedcellen tijdens de groepering,
20 die wordt gevormd door bepaalde macro moleculen, waarvan fibrinogeen de belangrijkste is. Bij een vaste afschuifsnelheid en hematocrietwaarde zal de fibrinogeen 5% van de viscositeit bepalen.

De bloedviscositeit speelt een belangrijke rol bij
25 het optreden van trombose en is de belangrijkste factor in de microcirculatoire bloedvoorziening van elk orgaan. De evaluatie van de bloedviscositeit en de meting daarvan is derhalve op cardiovasculair gebied gunstig ter voorkoming van trombose en embolie, terwijl in de intensive care omstandigheden de
30 bloedvoorziening van kritische organen verbeterd kan worden en

de perifere weerstand kan worden verminderd. Aangezien verder een versterkte groepering van rode bloedcellen optreedt bij een ontsteking, is gebleken dat hyperviscositeit een indicator is van ontstekingsactiviteit.

5 In het kader van de viscositeitsbepaling van bloed door of met behulp van impedantiemetingen, is het nu volgens de uitvinding mogelijk om met dezelfde impedantiemeting debiet te meten, hetgeen nuttig gebruikt kan worden voor het bepalen van bijvoorbeeld de pompfunctie ("cardiac output") van het hart.

10 Een gunstige verdere ontwikkeling van de werkwijze volgens de uitvinding is gekenmerkt in conclusie 2. Hoewel de viscositeit en de impedantie van het bloed afhankelijk zijn van de afschuifsnelheid, treedt bij een variatie van de afschuifsnelheid een zekere vertraging op in het instellen van
15 de overeenkomstige variatie van de viscositeit en impedantie. Dit wordt veroorzaakt doordat de rouleaux formatie en het uiteenvallen daarvan enige tijd vergt. Door deze vertraging zal in een niet-laminaire stroming of in een laminaire stroming die zich kort na een niet-laminaire stroming instelt, de
20 viscositeit behoorlijk gelijkmatig zijn. De invloed van de stroomsnelheidsverdeling is hierdoor minder significant en er is sprake van een bruikbare relatie tussen de viscositeit en de impedantie enerzijds en de gemiddelde stromingssnelheid anderzijds.

25 Met de werkwijze volgens conclusie 2 wordt hiervan gebruik gemaakt. Door de relatie tussen de gemiddelde stromingssnelheid en de impedantie te bepalen en gebruiken, wordt de werkwijze volgens de uitvinding eenvoudiger.

 Indien het inderdaad gewenst is de pompfunctie van
30 het hart te bepalen, dat wil zeggen de hoeveelheid bloed die

het hart per tijdseenheid kan verpompen, wordt bij voorkeur de maatregel van conclusie 3 toegepast.

Om de impedantie van het bloed op een betrouwbare wijze te kunnen meten, wordt de maatregel van conclusie 4

5 toegepast.

Aangezien de stroomsnelheid en dus de afschuifsnelheid varieert tijdens de hartcyclus, wordt bij voorkeur de maatregel van conclusie 5 toegepast. Door telkens de meting in dezelfde periode van het ECG uit te voeren, wordt

10 een goed vergelijkbare meetwaarde verkregen.

Teneinde de kwaliteit van de meetwaarde verder te verbeteren, wordt bij voorkeur de maatregel van conclusie 6 toegepast. Hierdoor worden incidentele verschillen in stroomsnelheid en dus in impedantie vereffend over het aantal

15 hartcycli.

De Gebleken is dat de meting in het rechter atrium vindt bij voorkeur plaats in een periode dat het atrium goed gedilateerd is, waardoor de interferentie van het elektrische veld rond de katheter met de wand van het rechter atrium klein

20 is. Een geschikte periode is daarom het einde van de systole.

Bij voorkeur vindt de meting op geschikte wijze plaats kan vinden gedurende de diastole. Er treedt dan een rustige stroming op, die goed reproduceerbaar is.

Zoals eerder opgemerkt, zijn nog andere parameters van belang voor de absolute waarde van de viscositeit en dus

25 van de impedantie. Voor een volledige bepaling van de stroomsnelheid met behulp van de werkwijze volgens de uitvinding, dienen deze parameters dus tevoren worden vastgesteld. Een gunstige werkwijze daarvoor is gekenmerkt in

30 conclusie 8.

De bepaling van hematocriet en van het
fibrinogeengehalte zijn algemene bekende meetmethoden. Deze
kunnen onafhankelijk van de impedantiemeting worden uitgevoerd.
De waarden variëren normaal slechts geleidelijk. Alleen bij
5 acute situaties zoals hevige bloedingen (hematocriet) of
ernstige infecties (fibrinogeen) zullen deze sneller variëren.
De metingen kunnen dus normaal gesproken enige tijd eerder of
later dan de impedantiemeting in het bloedvat uitgevoerd
worden.

10 In plaats van het afzonderlijk bepalen van het
hematocriet en fibrinogeengehalte is het ook zinvol mogelijk de
werkwijze van conclusie 9 en bij voorkeur conclusie 10 toe te
passen. Hierdoor wordt in feite de specifieke relatie van het
betreffende bloed, tussen de afschuifsnelheid respectievelijk
15 de stromingssnelheid en de impedantie gemeten, waarbij de
invloed van het hematocriet en fibrinogeen inherent in de
bepaling wordt meegenomen.

Een andere geschikte uitvoeringsvorm van de werkwijze
volgens de uitvinding, is gekenmerkt in conclusie 11. Hierbij
20 wordt de stroming in het betreffende bloedvat als het ware
gesimuleerd, waardoor er voor de werkelijke omstandigheden een
relatie tussen impedantie en stromingssnelheid wordt verkregen.
Er hoeft dan slechts nog rekening gehouden te worden met de
schaalgrootte om direct het debiet te kunnen bepalen.

25 Een geschikte methode om de grootte van de
bloedvatdoorsnede te bepalen, is echografie. Daarmee is met een
behoorlijke nauwkeurigheid dit soort afmetingen vast te
stellen.

Gebleken is dat door toepassing van de maatregel van
30 conclusie 13 een voldoende nauwkeurigheid voor de bepaling van

het debiet kan worden bereikt. Dit in het bijzonder in combinatie met de maatregelen van de conclusies 5-7.

De uitvinding betreft en verschaft eveneens een inrichting voor het bepalen van het debiet van een bloedvat, 5 zoals gekenmerkt in conclusie 14. De rekenmiddelen kunnen daarbij zodanig zijn uitgevoerd dat uit de gemeten impedantiewaarde een stroomsnelheid respectievelijk debietwaarde wordt berekend. Hiervoor dienen uiteraard eerst andere parameters, zoals de hematocriet en fibrinogeenwaarde 10 alsmede de doorsnede of diameter van het bloedvat in de inrichting te worden ingevoerd.

Een verdere ontwikkeling is gekenmerkt in conclusie 16. Met deze aanvulling kan een waarde worden bepaald met behulp waarvan de impedantiewaarde omgerekend kan worden naar 15 het debiet.

De uitvinding zal verder worden toegelicht in de volgende beschrijving aan de hand van de bijgevoegde figuren.

Figuur 1 toont het elektrisch bloedmodel in connectie met excitatie en meetelektroden.

20 Figuur 2 toont een schema van een voorkeursuitvoeringsvorm van de inrichting volgens de uitvinding.

Figuur 3 toont gedeeltelijk schematisch een met de werkwijze en inrichting volgens de uitvinding toe te passen 25 catheter.

Figuur 4 is een doorsnede volgens streep IV in figuur 3.

Figuur 5 is een aanzicht volgens pijl V in figuur 3.

Figuur 6 toont schematisch een inrichting voor het in 30 vitro bepalen van voor de onderhavige uitvinding wezenlijke

bloedgegevens.

Figuur 7 toont een grafiek van met de inrichting van figuur 6 verkregen meetresultaten.

Figuur 1 toont het vereenvoudigde elektrische drie-
 5 elementenmodel van bloed. Tussen de elektroden A en D wordt een
 excitatie wisselspanning opgewekt en de meting wordt uitgevoerd
 tussen de elektroden B en C.

Het vereenvoudigde elektrisch model omvat de
 plasmaweerstand R_p en de celmembraan capaciteit C_m . Het is
 10 bekend dat in het bijzonder C_m een sterke correlatie heeft met
 de bloedviscositeit.

Voor het meten van de impedantie van bloed wordt bij
 voorkeur een catheter gebruikt, zoals schematisch uitwendig
 getoond in de figuren 3-5. De catheter 10 omvat een
 15 basislichaam 11, waarin, zoals figuur 4 toont, bij dit
 uitvoeringsvoorbeeld vier lumina 12 zijn gevormd. Deze lumina
 staan aan het proximale einde 14 van de catheter 10 in
 verbinding met aansluitingsorganen 15, zodat het mogelijk is
 via deze lumina gewenste stoffen toe te voeren naar het distale
 20 einde al waar deze via de openingen 15 het distale einde van de
 catheter kunnen verlaten en in de bloedbaan gebracht kunnen
 worden.

De catheter is zodanig gevormd dat deze met zijn
 distale einde 13 goed in het rechter atrium van het hart
 25 gepositioneerd kan worden.

Zoals meer in detail in figuur 5 wordt getoond, is
 het distale einde 13 van de catheter 10 voorzien van vier
 elektroden A-D, die elk verbonden zijn met een connector 16 aan
 het proximale einde van de catheter 10.

30 Figuur 2 toont schematisch de inrichting volgens de

uitvinding, waarmee de impedantie van het bloed kan worden gemeten en het debiet in het bloedvat waar de meting plaatsvindt, kan worden berekend.

Schematisch is in figuur 2 aangegeven de catheter 10, 5 omvattende de vier elektroden A-D en de vier verbinding sleidingen, die naar de, in figuur 2 niet specifiek getoonde, connector 16 leiden.

Deze leidingen, die zich door het basislichaam 11 van de catheter uitstrekken, zijn drie triaxiale leidingen 17 en 10 een coaxiale leiding 18. Bij dit uitvoeringsvoorbeeld is in het distale einde van de catheter nog een thermistor 19 opgenomen, waarmee een temperatuurmeting kan worden uitgevoerd.

De inrichting van figuur 2 werkt als volgt.

In een directe digitale synthesizer (DDS) 20 worden 15 bij dit voorkeursuitvoeringsvoorbeeld vijf afzonderlijke frequenties van 20kHz, 200 kHz, 400 kHz, 600 kHz en 1,2 MHz opeenvolgend in de tijd gegeneerd. Dit excitatiesignaal wordt in het filter 21 gefilterd, in 22 gebufferd en via de klampweerstand 23 aan de hoogpotentiaal elektrode A toegevoerd. 20 De lage potentiaal elektrode D is via een niet getoonde ontkoppelingscondensator met aarde verbonden.

In elk van de verbindingen, die de elektroden A-D met de elektronica verbindt, is een parasitaire capaciteit van enige tientallen pF meetbaar. Teneinde fase en 25 versterkingsfouten te vermijden, wordt derhalve actieve afscherming 24 toegepast. Bovendien voorkomt een derde geaarde afscherming de emissie of het binnendringen van ongewenste signalen.

R_p en C_m worden op op zichzelf bekende wijze berekend 30 uit de impedantiewaarden bij 20, 600 en 1200 kHz.

Het meetsignaal en het excitatiesignaal worden via
logaritmische versterkingsdetectoren 27 respectievelijk 28
toegevoerd aan enerzijds een fasedetector 29 en anderzijds een
versterkingsdetector 30. In het signaalcircuit is nog een
5 filter 26 opgenomen.

Het fasesignaal wordt toegevoerd via leiding 33 aan
de AD converter 31 van een microcomputer 32 evenals het
versterkingssignaal dat via de leiding 34 aan de AD converter
31 wordt toegevoerd.

10 Het signaal van de thermistor 19 wordt eveneens aan
de AD converter van de microcomputer 32 toegevoerd via leiding
35. Via leiding 37 wordt aan de AD converter 31 een via filter
36 toegevoerd meetsignaal toegevoerd, dat het ECG signaal
representeert.

15 De microcomputer 32 voert de eerder aangegeven
berekening van de R_p en C_m uit.

R_p toont een hoge correlatie met hematocriet en in de
handel verkrijgbare medische instrumenten voor een directe
hematocrietmeting werken volgens deze methode voor het bepalen
20 van deze R_p .

Zoals eerder opgemerkt heeft C_m een hoge correlatie
met de bloedviscositeit.

Om nu uit de gemeten C_m het debiet te kunnen bepalen
in het bloedvat waarin wordt gemeten, wordt eerst de relatie
25 bepaald tussen de afschuifsnelheid, die zoals eerder opgemerkt
mede bepalend is voor de viscositeit en dus de C_m , bij
wisselende hematocriet en fibrinogeen gehalten.

Een geschikte benadering is om net zoals voor Newtoniaanse
vloeistoffen de gemiddelde afschuifsnelheid in een bloedvat
30 gelijk te stellen aan vier maal de gemiddelde

stromingssnelheid, gedeeld door de radius van het bloedvat.

Een andere mogelijkheid is om een inrichting te gebruiken zoals al voorbeeld weergegeven in figuur 6. Deze inrichting 40 omvat als basis elementen een meetvat 41 met een
 5 ingang 45 en een uitgang 46, die met elkaar zijn verbonden via een leiding 42. In deze leiding 42 is opgenomen een pomp 43 en een warmtewisselaar 44.

De resultaten van uitgevoerde in-vitro metingen hebben geleid tot de volgende formules, die de samenhang geven
 10 tussen waarmee de gemiddelde flow snelheid, bepaald kan worden gegeven de hematocriet, het fibrinogeen gehalte en de viscositeit (welke laatste wordt weergegeven door de C_m).

Gebleken is dat een nauw verband bestaat tussen de Ohmse weerstaand en de hematocriet, waardoor deze formule ook
 15 geschreven kan worden als:

$$C_m = 0,235 \exp [-3,244 \text{ flow}] + 0,0292 \text{ fib} + 0,0011 R_p$$

De actuele fibrinogeen waarde kan worden vervangen door een
 20 constante die gelijk is aan de gemiddelde waarde van fib, hetgeen leidt tot de volgende formule:

$$C_m = 0,224 \exp [-4,035 \text{ flow}] + 0,00146 R_p + 0,073$$

25 Deze formules worden op verder voor een vakman op het gebied voor de hand liggende wijze gebruikt om de microcomputer te programmeren, zodat deze uit de gemeten C_m en eventueel de de ingevoerde fibrinogeen en hematocriet waarde R_{pp} de stroomsnelheid kan berekenen. Daarbij kan in plaats van het
 30 invoeren van de fibrinogeenwaarde uitgegaan worden van de

gemiddelde fibrinogeenwaarde of kan de gemeten R_p in plaats van het invoeren van de hematocriet waarde worden gebruikt.

Het meetvat 41 en de leiding 42 wordt met bloed gevuld. In de warmtewisselaar 44 wordt het circulerende bloed
5 op een constante temperatuur van 37°C gehouden.

Het meetvat 41 is zodanig gevormd dat op de ingang 45 een gelijkmatig divergerend instroomstuk 47 aansluit, dat uitkomt op een meetkamer 48. Door de dimensionering van de diffusor 47 op geschikte wijze te kiezen in samenhang met de
10 stroomsnelheid van het bloed, kan op deze wijze worden verzekerd dat in de meetkamer 48 een laminaire stroming op zal treden. Bij een laminaire stroming is de stroomsnelheidsverdeling geheel bekend en zijn derhalve eveneens de afschuifsnelheid en stroomsnelheid in elk punt van
15 de doorsnede van de meetkamer 48 bekend.

In de meetkamer 48 is centraal het distale einde van een katheter 49 gepositioneerd, die in principe overeenkomt met de katheter, zoals getoond in figuur 3. De elektroden 50 daarvan zijn op de eerder beschreven wijze verbonden met een
20 inrichting 9, die overeenkomt met de inrichting van figuur 2.

Het bloed kan in de inrichting 40 met een variabele snelheid circuleren, doordat de pomp 43 met verschillende snelheden aangedreven kan worden met behulp van een regelinrichting 51.

25 Door nu de capaciteit te meten bij wisselende snelheden, worden relaties gevonden, zoals schematisch in figuur 7 zijn weergegeven. Aangegeven is dat in een van belang zijnd gebied van stromingssnelheden een exponentieel nagenoeg lineair verband bestaat van de stroomsnelheid met de bepaalde
30 C_m . Dit blijkt ook uit de eerder gegeven formules.

De in figuur 7 weergegeven verschillende lijnen op verschillende hoogte geven aan dat met een wisselend fibrinogeen respectievelijk hematocriet gehalte het lineaire karakter van de relatie behouden blijft, doch dat de absolute
5 waarde varieert.

Met de viscositeitmeetinrichting 40 van figuur 6 kan in een aantal metingen de relatie worden bepaald tussen de stroomsnelheid en de C_m van het gemeten bloed, bij wisselende hematocriet en fibrinogeen gehalten. Uit de stroomsnelheid, dat
10 wil zeggen in dit verband het door de inrichting 40 stromende aantal liters per minuut, kan de afschuifsnelheid ter plaatse van de meetelektrode 50 worden bepaald, zodat aldus de relatie tussen de gemiddelde afschuifsnelheid en de C_m met wisselende fibrinogeen en hematocriet waarden vastgelegd kan worden.

15 Wanneer nu het debiet in een bloedvat bepaald moet worden, kan op geschikte wijze, bij voorkeur met de catheter 10 en de inrichting 9 de C_m gemeten worden in het betreffende bloedvat. De daarmee gevonden gemiddelde bloedstromingssnelheid kan worden gecombineerd met de doorsnede van het bloedvat,
20 waardoor het debiet berekend kan worden.

Indien het gewenst is het debiet van het hart te meten, kan het distale einde 13 van de catheter 10 op geschikte wijze in het rechter atrium van het hart worden gepositioneerd.

Het zal duidelijk zijn dat de stroomsnelheid en
25 derhalve de C_m sterk zal variëren tijdens de hartcyclus. Bij voorkeur wordt daarom het meetsignaal bemonsterd gedurende een bepaalde periode in de hartcyclus. Deze periode is bij voorkeur het einde van de systolede diastole. Dan treedt een rustige stroming op, waarin een goede representatieve meting is te
30 doen. De microcomputer 32 van de inrichting 9 kan zodanig

geprogrammeerd worden dat het meetsignaal aldus wordt bemonsterd in de gewenste periode van het ECG signaal dat, zoals eerder beschreven, via de leiding 37 aan de microcomputer 32 wordt toegevoerd. Het gemeten en bewerkte impedantiesignaal kan in een geheugen van de microcomputer 32 worden opgeslagen voor latere bewerking of kan direct worden bewerkt indien tevoren de afmetingen, in het bijzonder de doorsnede van het bloedvat, waarin wordt gemeten, dus bijvoorbeeld het rechter atrium van het hart, is bepaald. Deze afmeting kan op geschikte wijze met echografie worden bepaald. Dit is een op zichzelf bekende techniek.

Verder wordt een stroomsnelheidsverdeling over de doorsnede van het bloedvat gekozen. Bij een meting in het rechter atrium gedurende de diastole, kan een laminaire stroomverdeling worden gekozen. Gebleken is dat de stroomsnelheidsverdeling gedurende de diastole in het rechter atrium met een voldoende nauwkeurigheid als laminair kan worden gezien.

De microcomputer 32 kan nu, nadat daarin de doorsnede van het bloedvat is ingevoerd en de stroomsnelheidsverdeling en/of gemiddelde stroomsnelheid is ingeprogrammeerd, aan de hand van de eerder bepaalde relatie tussen de afschuifsnelheid en/of stroomsnelheid in het bloed en bij een bepaalde hematocriet en fibrinogeen waarde, het debiet berekenen en op een geschikte wijze op een display tonen.

Bij deze geprogrammeerde berekening wordt uiteraard ermee rekening gehouden dat de meting gedurende een bepaalde periode van het ECG heeft plaats gevonden. Aan de hand van het ECG en de bekende hartwerking kan een correctiefactor worden vastgesteld voor een omrekening naar het totale debiet

gedurende een hartcyclus, ofwel kan volstaan worden met het meetresultaat ten gevolge van de meting gedurende de bepaalde periode van het ECG, wanneer gedurende deze periode ten minste het grootste gedeelte van de stroming heeft plaats gehad.

- 5 Eventueel kan volstaan worden met het weergeven van een trend van de cardiac output.

Volgens een verdere ontwikkeling van de uitvinding kunnen de voorafgaande bepaling van fibrinogeen en hematocriet vervallen. Daarbij wordt gebruik gemaakt van een inrichting die
10 in principe overeenkomt met die van figuur 6. Van de persoon van wie het debiet in een bepaald bloedvat, bijvoorbeeld het rechter atrium, gemeten moet worden, wordt een kleine hoeveelheid bloed afgenomen. Dit bloed wordt in een inrichting als die van figuur 6 gebracht en rond gepompt. Deze inrichting
15 zal daarbij zo klein zijn uitgevoerd dat met een relatief kleine hoeveelheid bloed kan worden volstaan.

Eerst wordt de impedantie gemeten in het bloedvat, op de eerder beschreven wijze. Vervolgens wordt het bloed in de inrichting volgens figuur 6 met een zodanige snelheid
20 gecirculeerd, door de pomp te regelen, dat eenzelfde impedantie wordt gemeten in de meetkamer. Met de stroomsnelheid waarbij deze impedantie optreedt, kan vervolgens de stroomsnelheid en het debiet in het bloedvat worden berekend, waarbij de vorm factoren en dergelijke, zoals hierboven aangegeven, in
25 aanmerking worden genomen.

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het bepalen van het debiet in een
5 bloedvat omvattende
het bepalen van de relatie tussen de gemiddelde
afschuifsnelheid en de impedantie van stromend bloed,
het in een doorsnede van het bloedvat meten van de
impedantie in het bloed,
10 het uit deze relatie en de gemeten impedantie bepalen
van de gemiddelde afschuifsnelheid,
het bepalen van de grootte van de doorsnede van het
bloedvat,
het kiezen van een theoretische relatieve
15 stroomsnelheidsverdeling over de bloedvatdoorsnede,
het aan de hand van de afschuifsnelheid en de
relatieve stroomsnelheidsverdeling bepalen van de gemiddelde
stroomsnelheid en
het uit de bepaalde gemiddelde stroomsnelheid en de
20 doorsnede bepalen van het debiet.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de stappen
a, c, e en f worden benaderd door het bepalen van de relatie
tussen de gemiddelde stroomsnelheid en de impedantie van
stromend bloed en het uit deze relatie en de gemeten impedantie
25 bepalen van de gemiddelde stroomsnelheid.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarbij het
bloedvat het rechter atrium van een hart is en het bepaalde
debiet dat van het hart is.
4. Werkwijze volgens conclusie 3, waarbij de
30 impedantiemeting uitgevoerd wordt met een tot in het rechter

atrium ingebrachte catheter.

5. Werkwijze volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij de impedantiemeting uitgevoerd wordt in een bepaalde periode van het ECG.

5 6. Werkwijze volgens conclusie 5, waarbij de impedantie meting gedurende een aantal hartcycli, telkens in de bepaalde periode van het ECG wordt uitgevoerd en het gemiddelde van het aantal metingen wordt gebruikt voor het bepalen van de impedantie.

10 7. Werkwijze volgens conclusie 6, waarbij de bepaalde periode, de diastole is.

8. Werkwijze volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij het bepalen van de relatie tussen de gemiddelde afschuifsnelheid en de impedantie in stromend bloed
15 verder omvat het in vitro bepalen van voor de impedantie van bloed mede bepalende factoren, zoals het hematocriet en fibrinogeen gehalte.

9. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij het bepalen van de relatie tussen de afschuifsnelheid en de impedantie in
20 stromend bloed verder omvat het in vitro bepalen van de gemiddelde afschuifsnelheid waarbij de in het bloedvat gemeten impedantie zich voordoet.

10. Werkwijze volgens conclusie 1 en 2, waarbij het bepalen van de relatie tussen de gemiddelde stromingssnelheid
25 en de impedantie in stromend bloed verder omvat het in vitro bepalen van de gemiddelde stromingssnelheid waarbij de in het bloedvat gemeten impedantie zich voordoet.

11. Werkwijze volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij de stappen a, c, f en g worden uitgevoerd
30 door het in een vat met een bepaalde doorsnede opwekken van een

bloedstroom met de gekozen relatieve stroomsnelheidsverdeling
het centraal in dit vat meten van de impedantie in relatie tot
het debiet van de bloedstroom en uit het volgens deze relatie
met de in het bloedvat gemeten impedantie overeenkomende

5 debiet, overeenkomstig de respectieve groottes van de
doorsneden van het bloedvat en het vat bepalen van het debiet
in het bloedvat.

12. Werkwijze volgens één van de voorgaande
conclusies, waarbij de grootte van de bloedvatdoorsnede bepaald
10 word met echografie.

13. Werkwijze volgens één van de voorgaande
conclusies, waarbij als theoretische relatieve
stroomsnelheidsverdeling over de bloedvatdoorsnede gekozen
wordt een relatieve stroomsnelheidsverdeling die een laminair
15 stromende Newtoniaanse vloeistof over een dergelijke doorsnede
zou vertonen.

14. Inrichting voor het bepalen van het debiet van
een bloedvat, omvattende

middelen voor het in een doorsnede van een bloedvat meten
20 van de impedantie in het bloed,

middelen voor het bepalen van de grootte van de
bloedvatdoorsnede en

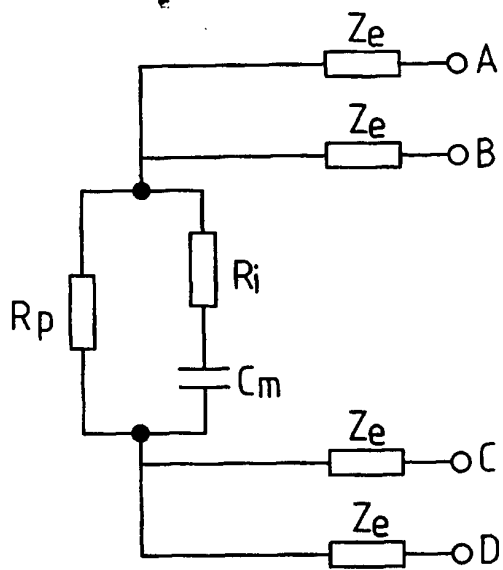
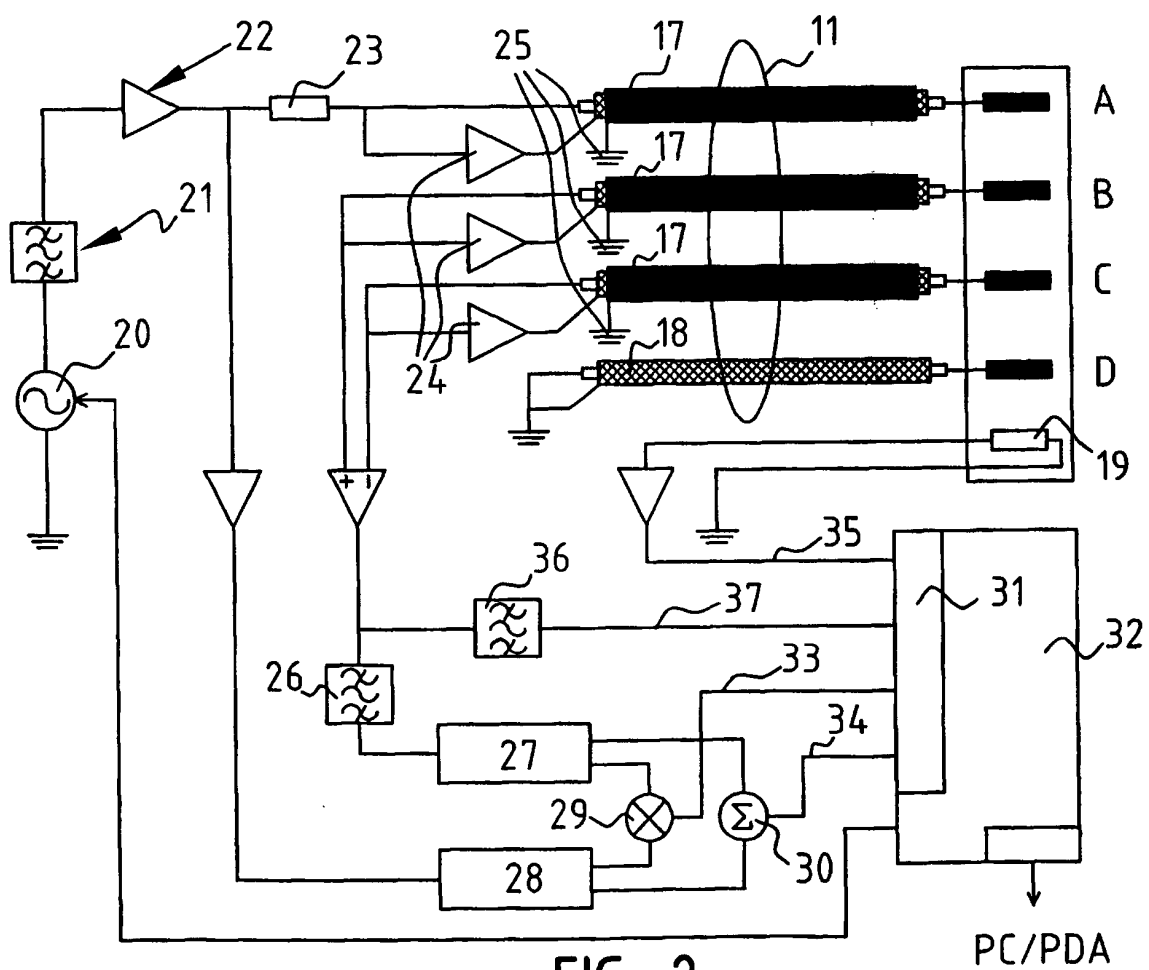
verwerkingsmiddelen omvattende

geheugenmiddelen met daarin opgeslagen een bepaalde
25 relatie tussen de afschuifsnelheid en de impedantie van
stromend bloed en voor het opslaan van een theoretische
relatieve stroomsnelheidsverdeling over de bloedvatdoorsnede en
rekenmiddelen voor het uit de opgeslagen relatie en de gemeten
impedantie bepalen van de afschuifsnelheid, voor het aan de
30 hand van de afschuifsnelheid en de opgeslagen relatieve

stroomsnelheidsverdeling bepalen van de gemiddelde stroomsnelheid en voor het uit de bepaalde gemiddelde stroomsnelheid en de doorsnede bepalen van het debiet.

15. Inrichting volgens conclusie 14, waarbij in de
5 geheugenmiddelen een bepaalde relatie tussen de gemiddelde stromingssnelheid en de impedantie van stromend bloed is opgeslagen en de rekenmiddelen uit de opgeslagen relatie en de gemeten impedantie de gemiddelde stroomsnelheid en uit de bepaalde gemiddelde stroomsnelheid en de doorsnede het debiet
10 kunnen bepalen.

16. Inrichting volgens conclusie 14 of 15, verder omvattende een viscositeit meettoestel omvattende een stromingsbloedvat bepalende leiding, in de leiding opgenomen bewegingsmiddelen voor het met een instelbare stromingssnelheid
15 door de leiding laten stromen van een vloeistof, in de leiding gepositioneerde elektroden en met de elektroden verbonden impedantie meetmiddelen.

**FIG. 1****FIG. 2**

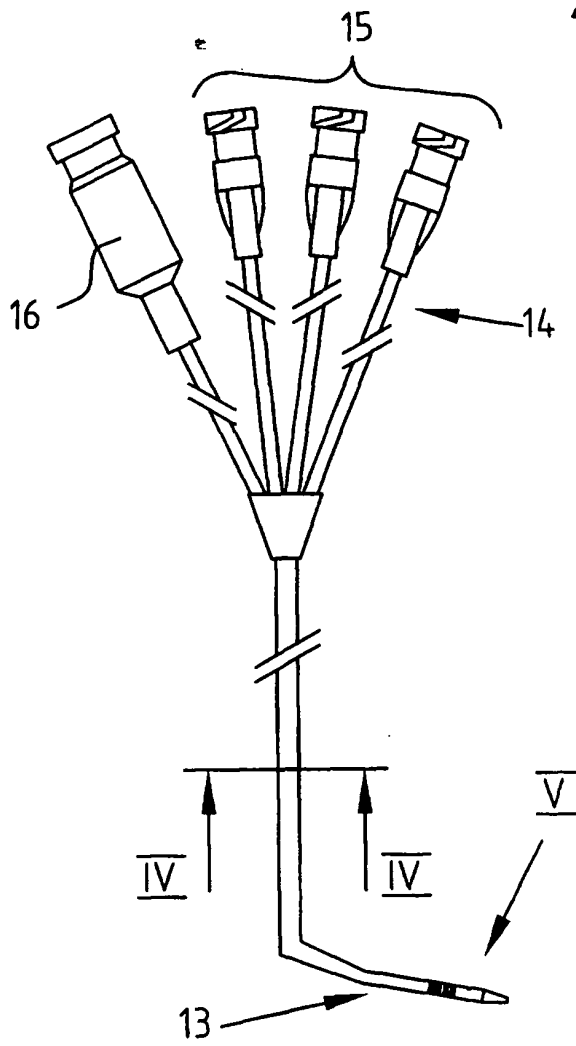


FIG. 3

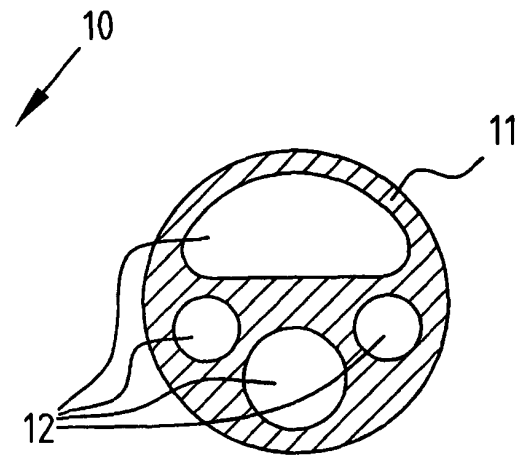


FIG. 4

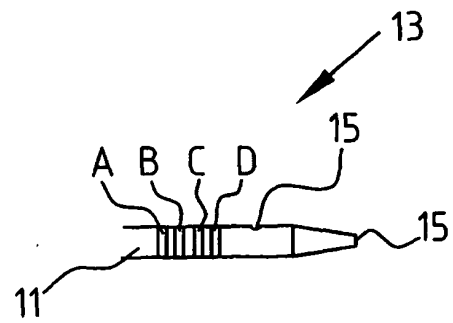


FIG. 5

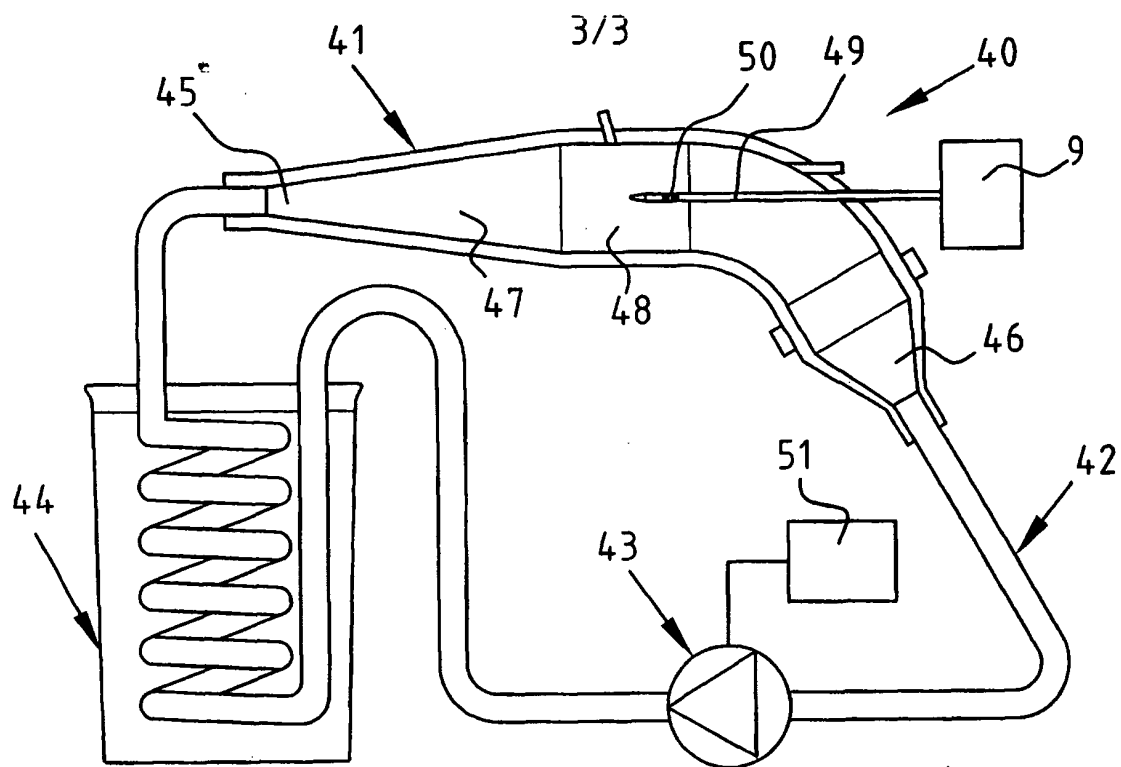


FIG. 6

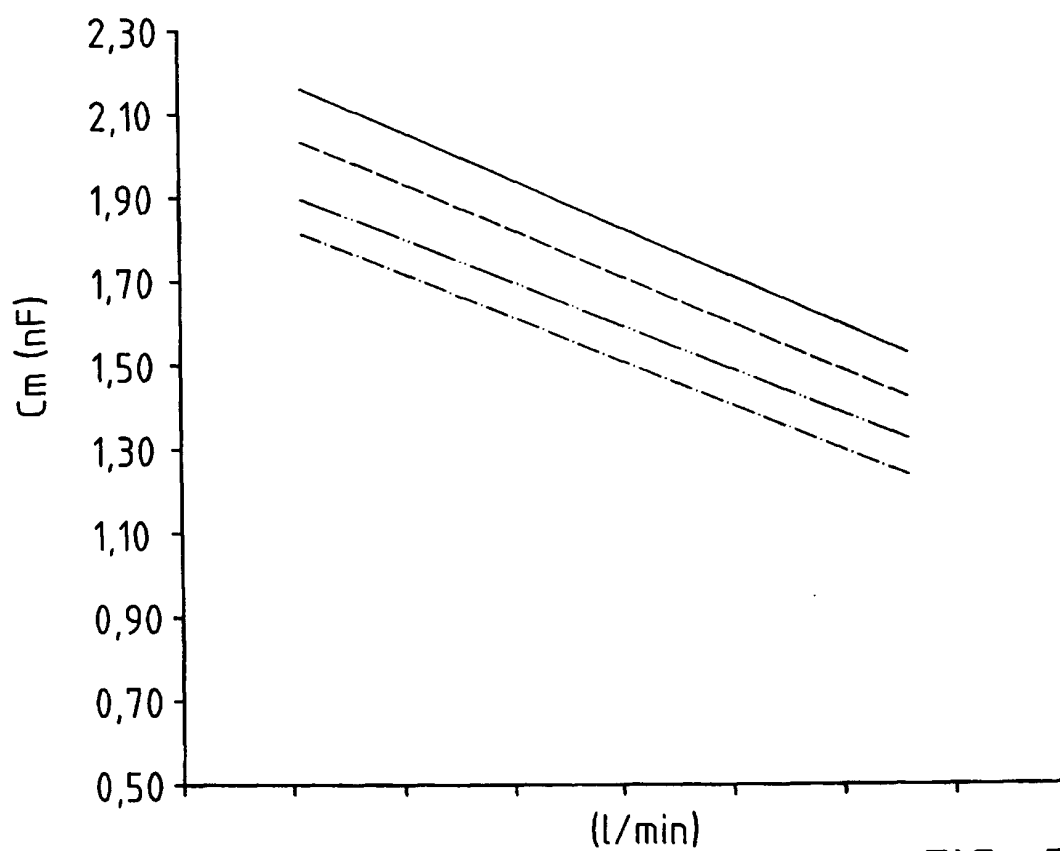


FIG. 7

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE		KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE _____	
Nederlands aanvraag nr. 1032272		Indieningsdatum 03 augustus 2006	
		Ingeroepen voorrangsdatum	
Aanvrager (Naam) Martil Instruments BV			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type		Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 47409 NL	
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de internationale classificatie (IPC) Int. CI 8: A61B5/027 A61B5/053			
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimum documentatie			
Classificatiesysteem		Classificatiesymbolen	
Int. CI 8:	A61B A61N		
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)			
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)			

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1032272

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
INV. A61B5/027 A61B5/053

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
A61B A61N

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
EPO-Internal

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
	ONVOLLEDIG ONDERZOEK zie aanvullingsblad C -----	
A	WO 94/22367 A (PFIZER [US]; FOSSA ANTHONY A [US]) 13 oktober 1994 (1994-10-13) bladzijde 3, regel 29 bladzijde 7, regels 8,23,28,29 - bladzijde 8, regel 20; figuur 5	14
A	US 2005/177062 A1 (SKRABAL FALKO [AT] ET AL) 11 augustus 2005 (2005-08-11) alineas [0016], [0157]	14
A	US 3 149 627 A (BAGNO SAMUEL M) 22 september 1964 (1964-09-22) kolom 1, regels 21-25,33	14
	----- -/-	

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octroofamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- *A* document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- *E* eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- *L* document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- *O* document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- *P* document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

- *T* later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
- *X* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
- *Y* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
- *G* document dat deel uitmaakt van dezelfde octroofamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

20 Februari 2007

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Visser, Rogier

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1032272

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	WO 03/022143 A2 (UNIV DREXEL [US]; RYOO HAN CHOO L [US]; SUN HUN H [US]) 20 maart 2003 (2003-03-20) bladzijde 3, regels 3-10	14
A	US 2001/025188 A1 (BUSCH ULRICH [DE] ET AL) 27 september 2001 (2001-09-27) alineas [0019], [0020]; figuur 1	14
A	EP 0 591 642 A1 (SIEMENS ELEMA AB [SE] PACESETTER AB [SE]) 13 april 1994 (1994-04-13) kolom 4, regel 14 - regel 17; figuren 1,2	14
A	WO 00/74775 A (MARTIL INSTR B V [NL]; POP GHEORGHE AUREL MARIE [NL]) 14 december 2000 (2000-12-14) bladzijden 2,3; conclusie 1; figuren 1,2	16
A	PEURA R A ET AL: "INFLUENCE OF ERYTHROCYTE VELOCITY ON IMPEDANCE PLETHYSMOGRAPHIC MEASUREMENTS" MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING AND COMPUTING, SPRINGER, HEILDELBURG, DE, deel 16, nr. 2, maart 1978 (1978-03), bladzijden 147-154, XP008075045 ISSN: 0140-0118 bladzijde 152, regels 16-18	14
A	FUJII M ET AL: "Orientation and deformation of erythrocytes in flowing blood." ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 20 APR 1999, deel 873, 20 april 1999 (1999-04-20), bladzijden 245-261, XP008074974 ISSN: 0077-8923 bladzijde 245 bladzijde 246, regel 7; figuren 5,6	14,15
A	FUJII M ET AL: "ORIENTATION AND DEFORMATION OF ERYTHROCYTES DUE TO FLOW" ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 1998. PROCEEDINGS OF THE 20TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE HONG KONG, CHINA 29 OCT.-1 NOV. 1998, PISCATAWAY, NJ, USA, IEEE, US, 1998, bladzijden 3024-3027, XP008074988 ISBN: 0-7803-5164-9 figuur 2	14,15

-/--

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1032272

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	VISSER K R: "ELECTRIC PROPERTIES OF FLOWING BLOOD AND IMPEDANCE CARDIOGRAPHY" ANNALS OF BIOMEDICAL ENGINEERING, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, deel 17, nr. 5, 1989, bladzijden 463-473, XP008074972 ISSN: 0090-6964 bladzijde 472, regels 11,12; figuur 3 -----	14,15
A	VISSER K R: "ELECTRIC CONDUCTIVITY OF STATIONARY AND FLOWING HUMAN BLOOD AT LOW FREQUENCIES" MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING AND COMPUTING, SPRINGER, HEILDELBURG, DE, deel 30, nr. 6, november 1992 (1992-11), bladzijden 636-640, XP000323942 ISSN: 0140-0118 bladzijde 638, kolom 2, regel 8; figuur 4 -----	14,15

**ONVOLLEDIG ONDERZOEK
AANVULLINGSBLAD C**

Octroolaanvraag Nr.:

SN 47409
NL 1032272

Conclusie 1 bevat een passage "het in een doorsnede van het bloedvat meten van de impedantie van het bloed". In het licht van de beschrijving gebeurt dit met een catheter, die in het lichaam wordt ingebracht. Dit impliceert een chirurgische ingreep.

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1032272

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9422367	A	13-10-1994	GEEN
US 2005177062	A1	11-08-2005	GEEN
US 3149627	A	22-09-1964	GEEN
WO 03022143	A2	20-03-2003	AU 2002341609 A1 24-03-2003
US 2001025188	A1	27-09-2001	AT 312646 T 15-12-2005 DE 10002932 A1 26-07-2001 EP 1120130 A2 01-08-2001
EP 0591642	A1	13-04-1994	DE 69306719 D1 30-01-1997 DE 69306719 T2 24-07-1997 JP 6190064 A 12-07-1994 US 5417715 A 23-05-1995
WO 0074775	A	14-12-2000	AT 249265 T 15-09-2003 AU 776487 B2 09-09-2004 AU 5256000 A 28-12-2000 BR 0011025 A 19-02-2002 CA 2375646 A1 14-12-2000 CN 1353619 A 12-06-2002 DE 60005175 D1 16-10-2003 DE 60005175 T2 15-07-2004 DK 1181074 T3 13-10-2003 EA 4237 B1 26-02-2004 EP 1181074 A1 27-02-2002 ES 2200885 T3 16-03-2004 JP 2003501167 T 14-01-2003 NL 1012223 C2 06-12-2000 PT 1181074 T 30-01-2004 US 6709390 B1 23-03-2004



OCTROOICENTRUM NEDERLAND

WRITTEN OPINION

File No. SN47409	Filing date (day/month/year) 03.08.2006	Priority date (day/month/year) 15.09.2005	Application No. NL1032272
International Patent Classification (IPC) INV. A61B5/027 A61B5/053			
Applicant Martil Instruments B.V. te Heiloo			

This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the application

	Examiner Visser, Rogier
--	----------------------------

WRITTEN OPINION

Application number

NL1032272

Box No. I Basis of this opinion

1. This opinion has been established on the basis of the latest set of claims filed before the start of the search.
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the application as filed.
 - ☐ filed together with the application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION

Application number

NL1032272

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire application

☒ claims Nos. 1-13

because:

☐ the said application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require a search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-13

☐ a meaningful opinion could not be formed as the sequence listing was either not available, or was not furnished in the international format (WIPO ST25).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; or such tables were not available in electronic form.

☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	14-16
	No: Claims	
Inventive step	Yes: Claims	14-16
	No: Claims	
Industrial applicability	Yes: Claims	14-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Surgery

1.1. **Claims 1-13.** The method claim 1 involves a step b of "measuring the impedance in the blood in a cross-section of the blood vessel", which in view of the invention relating to the measurement using a catheter in the heart (cf. page 6 lines 24, 33-35) or in a blood vessel (cf. page 7 lines 7-8 and page 11 lines 2-4) is to be understood as implying the insertion of the catheter into the body.

Therefore, claim 1 and its dependent claims 2-13 define a method for treatment of the human or animal body by surgery, and no opinion will be established with regard to novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of these claims.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. Novelty

2.1. **Claims 14-16.** The subject-matter of claim 14 was not found in the prior art.

Therefore, the subject-matter of claim 14 and its dependent claims 15 and 16 is new.

3. Inventive step

3.1. **Claims 14-16.** No hint was found in the prior art to the application of a relation between shear rate and impedance in a device that uses this relation for the determination of flow in a blood vessel.

Therefore, the subject-matter of claim 1 involves an inventive step.